А. С. КОВАЛЬ (<https://orcid.org/0000-0002-5496-9090>)*Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ***ВИБІР СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ДО СКЛАДУ ОСНОВИ КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АКНЕ І ДЕМОДЕКОЗУ****Ключові слова:** метронідазол, бензилбензоат, бензоїлпероксид, основаA. S. KOVAL (<https://orcid.org/0000-0002-5496-9090>)*Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv***THE CHOICE OF METHOD OF INTRODUCTION OF ACTIVE SUBSTANCES INTO THE BASIS OF THE CREAM FOR THE TREATMENT OF ACNE AND DEMODECOSIS****Key words:** metronidazole, benzyl benzoate, benzoyl peroxide, base

Здорова шкіра – один із найвагоміших показників здоров'я людини в цілому. Серед дерматологічних захворювань досить вагоме місце займають демодекоз та акне. Захворюваність демодекозом становить понад 5% і стоїть на сьомому місці за частотою серед дерматологічних захворювань [1, 2]. Як правило, демодекозом страждають підлітки, але ця хвороба може виникати у людей різного віку, якщо своєчасно не почати лікування, демодекоз переходить в стадію хронічного захворювання. Відомо, що демодекоз може переходити в акне.

Акне, як дерматологічне захворювання шкіри, пов'язано з порушенням роботи сальних залоз і волосяних покривів. Симптоматика акне на обличчі явно виражена незалежно від різновиду висипань [3]. Не помітити їх самостійно неможливо: розсіп дрібних червоних горбків на обличчі і грудях; можуть мати гнійники; після засихання і відмирання висипання залишає на тому місці пігментацію темно-коричневого кольору, нерідко дрібні рубці на шкірі; посилене виділення шкірного сала; шкіра обличчя має надмірний жирний блиск; волосся на голові стає жирним вже через добу-півтора після миття [4]. Якщо не звертати уваги на ознаки на цій стадії, то згодом акне збільшуються в розмірах і починають поширюватися по більшій території, переходячи на груди і спину. Запалення внаслідок акне залишають після себе значні рубці. Тому лікування демодекозу та акне ніколи не втрачає своєї актуальності, адже практично кожна людина хоч раз у житті страждала на різні дерматологічні захворювання незалежно від стадії розвитку [5].

Цю медичну проблему можна вирішити через розроблення складу та технології м'якого лікарського засобу (ЛЗ) комплексної дії зі вмістом діючих речовин (ДР), що використовують для лікування даних захворювань [6]. В технології ліків під час обґрунтування складу ЛЗ враховують фармацевтичні фактори, що впливають на терапевтичну ефективність ЛЗ [7, 8, 9]. Одним із фармацевтичних факторів є спосіб введення ДР до складу основи.

На кафедрі фармацевтичної технології і біофармації проводяться дослідження щодо розробки складу і технології м'якого лікарського засобу (МЛЗ) у формі крему (олія/вода) з метронідазолом, бензоїлпероксидом та бензилбензоатом. Вибір даних ДР оснований на протоколах лікування демодекоза та акне [10, 11]. В протоколах дані ДР використовуються в певних лікарських формах, що використовуються пацієнтами окремо. Тому нами обговорюється питання щодо комплексного використання даних ДР у складі певного ЛЗ. Так як в дерматології для зовнішнього застосування оптимальною ЛФ є крем (враховуючи медико-біологічні вимоги до препарату для лікування даного захворювання), нами розроблено склад основи, що за реологічними властивостями є крем.

Метою роботи є обґрунтування оптимального способу введення ДР до складу основи м'якого лікарського засобу (МЛЗ).

Матеріали та методи дослідження

Матеріали дослідження – метронідазол [11, 12, 13], бензилбензоат [14, 15], бензоїлпероксид [16], емульсійна основа (о/в). Під час вибору оптимального способу введення ДР до основи застосовували фармакотехнологічні методи дослідження (однорідність вмісту АФІ в основі). Використовували мікроскоп із фотонасадкою (мікроскоп – OLYMPUS BX-41, фотонасадка – OLYMPUS U-CMAD3, Японія).

ДР до складу основи вводили у формі суспензії з гліцерином. Попередні дослідження показали, що в процесі зберігання протягом 6 місяців за кімнатної температури спостерігається розшарування основи, для одержання якої було використано пропіленгліколь (ПГ) та поліетиленоксид (ПЕО), з метою поліпшення стабільності до складу розроблюваного крему нами було введено гліцерин.

Результати дослідження та обговорення

Згідно з даними Європейської фармакопеї (EPH 5.0 – Benzoyl peroxide, hydrous, ст. 1073–1074) бензоїл пероксид – сполука ряду органічних пероксидів – білий аморфний або гранульований порошок (рис. 1). Бензоїлпероксид є важкорозчинним у воді, натомість він помірно розчиняється в органічних розчинниках.

Рис. 1. Кристалографія бензоїлпероксиду (збільшення $\times 10$ і $\times 20$)

Для введення до складу основи нами подрібнено порошок до однорідної маси (рис. 2) та одержано суспензію з гліцерином (рис. 3).

Рис. 2. Подрібнений порошок
бензоїлпероксиду

Рис. 3. Суспензія бензоїлпероксиду з
гліцерином

Збільшення $\times 10$ і $\times 20$

У подальшому нами вивчено кристалографію метронідазолу (рис. 4).

Метронідазол (Державної фармакопеї України (Metronidazolum, перше видання, доповнення 2, С. 506–507) білий або жовтуватий кристалічний порошок, малорозчинний у воді, ацетоні, етанолі і метиленхлориді, дуже малорозчинний в ефірі.

Рис. 4. Кристалографія метронідазолу (збільшення $\times 10$ і $\times 20$)

Подрібнений у ступці метронідазол (рис. 5) суспендували з гліцерином (рис. 6).

Рис. 5. Подрібнений порошок метронідазолу

Рис. 6. Суспензія метронідазолу з гліцерином

Збільшення $\times 10$ і $\times 20$

Наступна ДР, що необхідно додавати до складу основи, є бензилбензоат (Державної фармакопеї України (Benzyl Benzoate, перше видання, доповнення 1, С. 294–295) – масляниста рідина без кольору, з легким ароматним запахом, гостра і пекуча на смак, несумісна з лугами та окисниками, практично нерозчинна у воді та гліцерині, погано розчиняється в пропіленгліколі, змішується зі спиртом етиловим (95%), етером, хлороформом, жирними кислотами та етерними оліями.

Експериментальними дослідженнями нами встановлено, що ДР у формі суспензії необхідно вводити до складу основи по чергові: суспензія метронідазолу, суспензія бензоїлпероксиду. Після доведення маси до однорідності в останю чергу введено бензилбензоат (рис. 8). Ми досліджували 8 зразків із різною послідовністю введення діючих

речовин у суспензії з гліцерином, зразок № 2 у ході дослідження показав кращі результати однорідності суспензії, тому цей спосіб ми використовували в подальших дослідженнях.

Рис. 8. Мікрозйомка зразка готового лікарського засобу (збільшення $\times 10$ і $\times 20$)

Перспективою цього дослідження є обґрунтування способу введення ДР до основи на основі мікробіологічних досліджень.

Висновки

1. Експериментальними дослідженнями встановлено порядок введення ДР у формі суспензії до основи: суспензія метронідазолу, суспензія бензоїлпероксиду і в останню чергу – бензилбензоат.

2. Результати досліджень дають можливість розробити раціональну технологію виробництва (виготовлення) опрацьованого м'якого лікарського засобу з метронідазолом, бензилбензоатом та бензоїлпероксидом для дерматології.

Список використаної літератури

1. Woolf A. The Science of Acne and Warts. The Itchy Truth About Skin. – 2017. – P. 18. Available at: https://doi.openlibrary.org/works/OL20218833W/The_Science_of_Acne_and_Warts?edition=
2. Zouboulis C. C. Pathogenesis And Treatment Of Acne And Rosacea. – 2016. – P. 128. Available at: https://doi.openlibrary.org/works/OL17474617W/Pathogenesis_And_Treatment_Of_Acne_And_Rosacea?edition=
3. Mariconda A. Acne the essential guide. 2018. – P. 32. Available at: <https://doi.openlibrary.org/works/OL21181529W/Acne?edition=acneessentialgui0000mari>
4. Гладышев В. В., Давтян Л. Л., Дроздов О. Л., Пухальська І. О. Фармацевтическая технология экстенпоральных лекарственных средств. Уч. фарм. ВУЗов и факультетов / Под ред. проф. Гладышева В. В. – Днепр: ЧМП «Экономика», 2018. – 700 с.
5. Гладышев В. В., Давтян Л. Л., Дроздов О. Л. та ін. Біофармація. Уч. фарм. ВУЗов и факультетов / Под ред. проф. Гладышева В. В. – Днепр: ЧМП «Экономика», 2018. – 252 с.
6. Давтян Л. Л., Воронкіна А. С. Оптимізація способу введення діючих речовин до основи лікарських плівок залежно від деяких перемінних факторів // Акт. питання фарм. мед. науки та практики. – 2018. – С. 79–82. – Режим доступу: http://dspace.zsmu.edu.ua/bitstream/123456789/7400/1/ap_2018_1.pdf
7. Ніл М. Дж. Погляд на медичну фармакологію. – 2020. – С. 48–56.
8. Ян Піт, Баррі Хілл. Основи фармакології для студентів сестринської справи та охорони здоров'я. – 2020. – С. 128.
9. Власенко І. О. Давтян Л. Л. Активні фармацевтичні інгредієнти в дерматологічних ліках українського фармацевтичного ринку // Фармац. журн. – 2019. – № 1. – С. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
10. Арам Дуллах, Власенко І. О., Давтян Л. Л., Загорий Г. В. Технология нового лекарственного средства для местного лечения грибкового поражения кожи / 36. наук. праць співр. НМАПО імені П. Л. Шупика. – К., 2014. – Вип. 23, Кн. 2. – С. 582–586.
11. Европейська фармакопея 5,0; 01/2005:0704 (бензоїлпероксид С. 1073). – Режим доступу: http://202.195.214.45/yaodian/ep/EP5.0/16_monographs/monographs_a-c/Benzoyl%20peroxide,%20hydrous.pdf
12. Державна фармакопея України. – 2014. – Т. 2. (метронідазол, С. 452). – Режим доступу: <http://sphu.org/wp-content/uploads/2016/12/content-2.0-2-vol.pdf>
13. Державна фармакопея України. – 2014. – Т. 2. (бензилбензоат, С. 81). – Режим доступу: <http://sphu.org/wp-content/uploads/2016/12/content-2.0-2-vol.pdf>

14. Даян Нава. Підручник із мікробіомів шкіри: від фундаментальних досліджень до розробки продуктів. – С. 236. – Режим доступу: <https://www.wiley.com/enus/Skin+Microbiome+Handbook%3A+From+Basic+Research+to+Product+Development+-p-9781119593027>
15. ABC of Dermatology, 7th Edition. Rachael Morris-Jones (Editor). – 2019. – P. 135. – Available at: <https://www.wiley.com/en-us/ABC+of+Dermatology%2C+7th+Edition-p-9781119488989>
16. Довідник з дерматології: практ. посібник, 2-е вид. / Маргарет В. Манн (редактор), Даниель Л. Попкін (редактор). – 2019. – С. 188. – Режим доступу: <https://www.wiley.com/enus/Handbook+of+Dermatology%3A+A+Practical+Manual%2C+2nd+Edition-p-9781118408520>

References

1. Woolf A. The Science of Acne and Warts. The Itchy Truth About Skin. – 2017. – P. 18. Available at: https://doi.openlibrary.org/works/OL20218833W/The_Science_of_Acne_and_Warts?edition=
2. Zouboulis C. C. Pathogenesis And Treatment Of Acne And Rosacea. – 2016. – P. 128. Available at: https://doi.openlibrary.org/works/OL17474617W/Pathogenesis_And_Treatment_Of_Acne_And_Rosacea?edition=
3. Mariconda A. Acne the essential guide. 2018. – P. 32. Available at: <https://doi.openlibrary.org/works/OL21181529W/Acne?edition=acneessentialgui0000mari>
4. Gladishev V. V., Davtyan L. L., Drozdov O. L., Pukhal's'ka I'. O. Farmaczevticheskaya tekhnologiya e'kstemporal'ny'kh lekarstvenny'kh sredstv. Uchebnik dlya farmaczevticheskikh Vuzov i fakul'tetov / Pod red. prof. Gladysheva V. V. – Dnepropetrovsk: ChMP «E'konomika», 2018. – 700 s.
5. Gladishev V. V., Davtyan L. L., Drozdov O. L. ta in. Bi'ofarmaczii'ya / Uchebnik dlya farmaczevticheskikh Vuzov i fakul'tetov / Pod red. prof. Gladysheva V. V. – Dnepr: ChMP «E'konomika», 2018. – 252 s.
6. Davtyan L. L., Voronki'na A. S. Optimi'zaczi'ya sposobu vvedennya di'yuchikh rechovin do osnovi li'kars'kikh pli'vok zalezno vi'd deyakikh peremi'nnikh faktoriv. – Aktual'ni' pitannya farmaczevtichnoyi i' medichnoyi nauki ta praktiki, (naukovo-praktichnij zhurnal). – 2018. – С. 79–82.
7. Neal M. J. Medical Pharmacology at a Glance. – 2020. – S. 48–56.
8. Ian Peate, Barry Hill. Fundamentals of Pharmacology: For Nursing & Healthcare Students. – 2021. – P. 128.
9. Vlasenko I. O., Davtian L. L. Aktyvni farmatsevtichni inhrediienty v dermatolohichnykh likakh ukrainskoho farmatsevtichnoho rynku // Farmats. zhurn. – 2019. – № 1. – S. 9–19. <https://doi.org/10.32352/0367-3057.1.19.01>
10. Aram Dullakh, Vlasenko I. O., Davtyan L. L., Zagorij G. V. Tekhnologiya novogo lekarstvennogo sredstva dlya mestnogo lecheniya gribkovogo porazheniya kozhi / Zb. nauk. prac' spi'vr. NMAPO i'meni' P. L. Shupika. – K., 2014. – Vip. 23, Kn. 2. – S. 582–586.
11. Evropejs'ka farmakopeya 5, 0; 01/2005:0704 (benzoylperoksid, S. 1073). – Rezhym dostupu: http://202.195.214.45/yaodian/ep/EP5.0/16_monographs/monographs_a-c/Benzoyl%20peroxide,%20hydrous.pdf
12. Derzhavna farmakopeya Ukrayini. – 2014. – T. 2. (metroni'dazol, S. 452). Rezhym dostupu: <http://sphu.org/wp-content/uploads/2016/12/content-2.0-2-vol.pdf>
13. Derzhavna farmakopeya Ukrayini. – 2014. – T. 2. (benzilbenzoat, S. 81). – Rezhym dostupu: <http://sphu.org/wp-content/uploads/2016/12/content-2.0-2-vol.pdf>
14. Nava Dayan. Skin Microbiome Handbook: From Basic Research to Product Development. – 2018. – P. 236. – Available at: <https://www.wiley.com/enus/Skin+Microbiome+Handbook%3A+From+Basic+Research+to+Product+Development+-p-9781119593027>
15. ABC of Dermatology, 7th Edition. Rachael Morris-Jones (Editor). – 2019. – P. 135. – Available at: <https://www.wiley.com/en-us/ABC+of+Dermatology%2C+7th+Edition-p-9781119488989>
16. Handbook of Dermatology: A Practical Manual, 2nd Edition / Margaret W. Mann (Editor), Daniel L. Popkin (Editor). – 2019. – P. 188. – URL: <https://www.wiley.com/en-us/Handbook+of+Dermatology%3A+A+Practical+Manual%2C+2nd+Edition-p-9781118408520>

Надійшла до редакції 14 січня 2021 р.

Прийнято до друку 26 січня 2021 р.

А. С. Коваль (<https://orcid.org/0000-0002-5496-9090>)

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ВИБІР СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ ДІЮЧИХ РЕЧОВИН ДО СКЛАДУ ОСНОВИ КРЕМУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АКНЕ І ДЕМОДЕКОЗУ

Ключові слова: метронідазол, бензилбензоат, бензоїлпероксид, основа

АНОТАЦІЯ

Серед дерматологічних захворювань досить вагоме місце займають демодекоз та акне. Захворюваність демодекозом становить понад 5% і стоїть на сьомому місці за частотою серед дерматологічних захворювань. Відомо, що демодекоз може переходити в акне.

Лікування демодекозу та акне не втрачає своєї актуальності. Цю медичну проблему можна вирішити через розроблення складу та технології м'якого лікарського засобу комплексної дії з вмістом діючих речовин, що використовують для лікування даних захворювань. Так як в дерматології для зовнішнього

застосування оптимальною лікарською формою є крем (враховуючи медико-біологічні вимоги до препарату для лікування цього захворювання), нами розроблено склад основи, що за реологічними властивостями є кремом.

Метою роботи є обґрунтування оптимального способу введення діючих речовин до складу основи м'якого лікарського засобу.

Матеріали дослідження – метронідазол, бензилбензоат, бензоїлпероксид, емульсійна основа. Під час вибору оптимального способу введення діючих речовин до основи застосовували фармакотехнологічні методи дослідження (однорідність вмісту АФІ в основі). Використовували мікроскоп з фотонасадкою (мікроскоп – OLYMPUS BX-41, фотонасадка – OLYMPUS U-CMAD3, Японія).

Діючі речовини до складу основи вводили у формі суспензії з гліцерином. Попередні дослідження показали, що в процесі зберігання протягом 6 місяців за кімнатної температури спостерігається розшарування основи, для одержання якої було використано пропіленгліколь та поліетиленоксид, з метою поліпшення стабільності до складу розроблюваного крему нами було введено гліцерин.

Експериментальними дослідженнями нами встановлено, що діючі речовини у формі суспензії необхідно вводити до складу основи почергово: суспензія метронідазолу, суспензія бензоїлпероксиду. Після доведення маси до однорідності в останню чергу введено бензилбензоат. Ми досліджували 8 зразків із різною послідовністю введення діючих речовин у суспензії з гліцерином, зразок № 2 у ході дослідження показав кращі результати однорідності суспензії, тому цей спосіб ми використовували в подальших дослідженнях.

Експериментальними дослідженнями встановлено порядок введення діючих речовин у формі суспензії до основи: суспензія метронідазолу, суспензія бензоїлпероксиду і в останню чергу – бензилбензоат. Результати досліджень дають можливість розробити раціональну технологію виробництва (виготовлення) опрацьованого м'якого лікарського засобу з метронідазолом, бензилбензоатом та бензоїлпероксидом для дерматології.

А. С. Коваль (<https://orcid.org/0000-0002-5496-9090>)

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика, г. Киев
ВЫБОР СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ В СОСТАВ ОСНОВЫ КРЕМА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ И ДЕМОДЕКОЗА

Ключевые слова: метронидазол, бензилбензоат, бензоилпероксид, основа

АННОТАЦІЯ

Среди дерматологических заболеваний достаточно весомое место занимают демодекоз и акне. Заболеваемость демодекозом составляет более 5% и стоит на седьмом месте по частоте среди дерматологических заболеваний. Известно, что демодекоз может переходить в акне.

Лечение демодекоза и акне не теряет своей актуальности. Эту медицинскую проблему можно решить путем разработки состава и технологии мягкого лекарственного средства комплексного действия с содержанием действующих веществ, используемых для лечения данных заболеваний. Так как в дерматологии для наружного применения оптимальной лекарственной формой является крем (включая медико-биологические требования к препарату для лечения этого заболевания), нами разработан состав основы, по реологическим свойствам являющейся кремом.

Целью работы является обоснование оптимального способа введения действующих веществ в состав основы мягкого лекарственного средства.

Материалы исследования – метронидазол, бензилбензоат, бензоилпероксид, эмульсионная основа. При выборе оптимального способа введения действующих веществ к основе применяли фармако-технологические методы исследования (однородность содержания АФИ в основе). Использовали микроскоп с фотонасадкой (микроскоп – OLYMPUS BX-41, фотонасадка – OLYMPUS U-CMAD3, Япония).

Действующие вещества в состав основы вводили в форме суспензии с глицерином. Предварительные исследования показали, что в процессе хранения в течение 6 месяцев при комнатной температуре наблюдается расслоение основы, для получения которой были использованы пропиленгликоль и полиетиленоксид, с целью улучшения стабильности в состав разрабатываемого крема нами был введен глицерин.

Экспериментальными исследованиями установлено, что действующие вещества в форме суспензии необходимо вводить в состав основы поочередно: суспензия метронидазола, суспензия бензоилпероксид. После доведения массы до однородности в последнюю очередь введен бензилбензоат. Мы исследовали 8 образцов с разной последовательностью введения действующих веществ в суспензии с глицерином, образец № 2 в ходе исследования показал лучшие результаты однородности суспензии, поэтому этот способ мы использовали в дальнейших исследованиях.

Экспериментальными исследованиями установлен порядок введения действующих веществ в форме суспензии к основанию: суспензия метронидазола, суспензия бензоилпероксид и в последнюю очередь – бензилбензоат. Результаты исследований дают возможность разработать рациональную технологию производства (изготовления) отработанного мягкого лекарственного средства с метронидазолом, бензилбензоатом и бензоилпероксидом для дерматологии.

A. S. Koval (<https://orcid.org/0000-0002-5496-9090>)

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

THE CHOICE OF METHOD OF INTRODUCTION OF ACTIVE SUBSTANCES INTO THE BASIS OF THE CREAM FOR THE TREATMENT OF ACNE AND DEMODECOSIS

Key words: metronidazole, benzyl benzoate, benzoyl peroxide, base

ABSTRACT

Among dermatological diseases demodicosis and acne occupy a very important place. The incidence of demodicosis is more than 5% and ranks seventh in frequency among dermatological diseases. It is known that demodicosis can turn into acne.

Treatment of demodicosis and acne does not lose its relevance. This medical problem can be solved through the development of the composition and technology of a soft drug of complex action with the content of active substances used to treat these diseases. Since in dermatology for external use the optimal soft medicines is a cream (taking into account the medical and biological requirements for the drug for the treatment of this disease), we have developed the composition of the base, which is the rheological properties of the cream.

The aim of the work is to substantiate the optimal method of introducing active pharmaceutical ingredients into the basis of a soft medicines.

Materials and research methods – metronidazole, benzyl benzoate, benzoyl peroxide, emulsion base. When choosing the optimal method of introduction of active pharmaceutical ingredients to the base used pharmacotechnological research methods (homogeneity of the content of API in the base). Used a microscope with a photoresist (microscope – OLYMPUS BX-41, photoresist – OLYMPUS U-CMAD3, Japan).

Active pharmaceutical ingredients was added to the base in the form of a suspension with glycerol. According to previous studies, we found that propylene glycol and polyethylene oxide were used to obtain the suspension. Studies have shown that in the process of storage for 6 months at room temperature there is a stratification of the base, in order to improve the stability of the composition of the developed cream, we introduced glycerin.

Experimental studies have shown that active pharmaceutical ingredients in the form of a suspension must be introduced into the base alternately: a suspension of metronidazole, a suspension of benzoyl peroxide. After bringing the mass to homogeneity, benzyl benzoate was finally introduced. We studied 8 samples with different sequence of administration of active substances in suspension with glycerol, sample № 2 in the study showed the best results of homogeneity of the suspension, so this method we used in further studies.

Experimental studies have established the procedure for the introduction of active pharmaceutical ingredients in the form of a suspension to the base: a suspension of metronidazole, a suspension of benzoyl peroxide and, last but not least, benzyl benzoate. The results of the research make it possible to develop a rational technology for the production (manufacture) of a treated soft medicines with metronidazole, benzyl benzoate and benzoyl peroxide for dermatology.

Електронна адреса для листування з автором: alinasposts@gmail.com

(А. С. Коваль)